

NEW IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND

Patent number: JP3031280
Publication date: 1991-02-12
Inventor: SHIOKAWA YOICHI; NAGANO MASANOBU; ITANI HIROMICHI
Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- International: A61K31/435; C07D471/04; A61K31/435; C07D471/00;
(IPC1-7): A61K31/435; C07D471/04
- european:
Application number: JP19890166367 19890628
Priority number(s): JP19890166367 19890628

[Report a data error here](#)

Abstract of JP3031280

NEW MATERIAL: A compound expressed by the formula or salts of said compound (R<1> is lower alkynyl; R<2> is lower alkyl; R<3> is aryl containable of substituting group). EXAMPLE: 8-(2,3-dimethylbenzamide)-3-(2-propynyl)-2-methylimidazo[1,2-a] pyridine. USE: Remedy for ulcer.

PREPARATION: For instance, 8-amino-3-(2-propynyl)-2-methylimidazo[1,2-a] pyridine is reacted with 2,3-dimethylbenzoyl chloride to afford the exemplified compound.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-31280

⑤ Int.Cl.⁵C 07 D 471/04
// A 61 K 31/435

識別記号

108 E
ACL

庁内整理番号

8829-4C

④ 公開 平成3年(1991)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑤ 発明の名称 新規イミダゾビリジン化合物

② 特願 平1-166367

② 出願 平1(1989)6月28日

⑦ 発明者 塩川 洋一 大阪府茨木市穂積台9-814

⑦ 発明者 長野 正信 兵庫県川西市緑台4-6-19

⑦ 発明者 井谷 弘道 大阪府大阪市住之江区南港東1-6-1-1111

⑦ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

④ 代理人 弁理士 吉川 俊雄

明細書

およびその塩類に関する。

1. 発明の名称

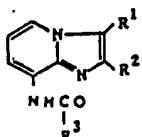
新規イミダゾビリジン化合物

【課題を解決するための手段】

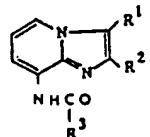
2. 特許請求の範囲

この発明のイミダゾビリジン化合物は新規化合物であり、式

式:



(I)



(I)

[式中、R¹は低級アルキニル基、R²は低級アルキル基、R³は置換基を有していてもよいアリール基をそれぞれ意味する。]

で示される化合物またはその塩類。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は新規イミダゾビリジン化合物およびその塩類に関する。更に詳細には、この発明は抗潰瘍活性を有する新規イミダゾビリジン化合物お

[式中、R¹は低級アルキニル基、R²は低級アルキル基、R³は置換基を有していてもよいアリール基をそれぞれ意味する。]

で示す事が出来る。

本願目的化合物(I)またはその塩類は、後記の実施例、製造例に記載された方法で製造することができる。

目的化合物(I)の適当な塩類は慣用の無毒性塩類であり、例えばマレイン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸

塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸付加塩、例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩等のような塩基との塩または酸付加塩を導げることができる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例及び説明を以下詳細に説明する。

この明細書で用いられる『低級』とは、特に記載がなければ、1～6個の炭素原子を有する基を意味する。

好適な『低級アルキル基』とは、炭素原子1～6個を有するものであり、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ノーブチル基、第3級ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基等が挙げられるが、それらの中で好ましいものとしては、(C₁～C₄)アルキル基が挙げられ、さらに好ましいものとしては、メチル基が挙げられる。

好適な『低級アルキニル基』とは、炭素原子2

～6個を有するものであり、エチニル基、1(または2)～プロピニル基、1(または2または3)～ブチニル基、1～メチル-2～プロピニル基、1(または2または3または4)～ベンチニル基、1(または2または3または4または5)～ヘキシニル基等が挙げられるが、それらの中で好ましいものとしては、(C₁～C₄)アルキニル基が挙げられ、さらに好ましいものとしては、2～プロピニル基が挙げられる。

好適な『アリール基』としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、1～ナフチル基、2～ナフチル基、1～アントリル基等が挙げられるが、それらの中で好ましいものとしては、フェニル基が挙げられる。

『適当な置換基を有していてもよいアリール基』における適当な置換基としては、例えば前述の低級アルキル基等が挙げられる。

本願発明の目的化合物(1)またはその塩類の合成に使用される原料化合物は製造例に記載の方法により得ることができる。

試験結果

3.2 mg/kg投与の場合の抑制率(%)

試験化合物	抑制率(%)
(1)	98.7

上記試験結果からあきらかのように、この発明の目的化合物(1)は、抗潰瘍剤として有用である。

この発明の化合物は治療の目的で投与するにあたって、経口投与、非経口投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液状賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して、上記化合物を有効成分として含有する慣用の医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、軟膏または坐薬のような固体状であっても、溶液、懸濁液またはエマルジョンのような液状であってもよい。所望によっては上記製剤中に、助剤、安定剤、懸濁剤もしくは乳化剤、緩衝液お

この発明の目的化合物(1)およびその塩類は新規化合物であり、抗潰瘍剤として有用である。

目的化合物(1)の有用性を示すために、目的化合物(1)の薬理試験結果を以下に示す。

ストレス潰瘍の抑制

試験法

体重約240gのスプラーグ・ドーリー(Sprague-Dawley)系ラット5匹を1群として使用した。各ラットを小ケージ中に固定し、呼吸可能な状態で水浴中に浸した。水浴の温度は22℃に保った。固定直前に試験化合物を経口投与した。7時間後、ラットを殺し、胃を取り出した。次いで胃を2%ホルマリンで処理した。潰瘍面積を各ラットについて測定した。試験化合物投与群の平均面積(mm²)を対照群の面積と比較した。

試験化合物

(1) 8-(2-メチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

およびその他、乳酸、フマール酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、マレイン酸、コハク酸、リノジン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、庶糖、とうもろこしでん粉、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落下生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレンングリコール等のような通常使用される添加剤がふくまれていてもよい。

化合物の投与量は患者の年令および条件によって変化するが、この発明の化合物は平均1回投与量約5mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgで治療に有効である。一般的には、1日当たり1mg/固体および～約2000mg/固体の間の量またはそれ以上の量投与してもよい。

以下製造例および実施例に従ってこの発明を説明する。

製造例1

2, 3-ジアミノビリジン(62.8g)と3-メシルオキシ-5-ヘキシン-2-オン(109.5g)のメタノール(126ml)溶液を20

を得る。

I R (Nujol c m⁻¹): 3410, 3275, 3170, 1625, 1550
N M R (C D C I, δ): 2.05(1H, t, J=3Hz),
2.43(3H, s), 3.72(2H, d, J=3Hz), 4.51(2H, tH-F S), 6.27(1H, dd, J=1Hz and 7Hz),
6.63(1H, t, J=7Hz), 7.49(1H, dd, J=1Hz
and 7Hz)

実施例1.

2, 3-ジメチルベンゾイルクロリド(0.34g)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ビリジン(0.35g)とトリエチルアミン(0.2g)の塩化メチレン(4.5ml)溶液に室温で滴下して加える。6時間攪拌後混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗して、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(10g)を使用するカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで溶出、精製して固体状物を得、その固体状物を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合液

時間還流する。メタノールを減圧下に留去させ、炭酸水素ナトリウム水溶液を残渣に加え、それから混合物を酢酸エチルで抽出し、水および塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、溶媒を減圧下に留去する。得られた残渣をシリカゲル(310g)を使用するカラムクロマトグラフィに付し、塩化メチレンとアセトニトリルの混合液で溶出する。目的化合物を含む溶出液を合わせ、溶媒を減圧下に留去する。残渣をジエチルエーテルでけん渦し、得られた沈殿を遠心によって集め、8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ビリジン(18, 42g)を得る。遠心から溶媒を留去し、残渣をシリカゲル(120g)を使用するカラムクロマトグラフィに付し、再び塩化メチレンとメタノールの混合液で溶出する。目的化合物を含む溶出液を合わせ溶媒を減圧下に留去する。得られた残渣をジエチルエーテルでけん渦し得られた沈殿を遠心によって集め8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ビリジン(14, 10g)

より再結晶して8-(2, 3-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ビリジンを得る。

融点 187~188°C

I R (Nujol c m⁻¹): 3390, 3230, 1675, 1550, 1520,
N M R (C D C I, δ): 2.07(1H, t, J=3Hz),
2.31(3H, s), 2.38(6H, s), 3.75(2H, d, J=3Hz), 6.80(1H, t, J=7.5Hz), 6.9
3~7.40(3H, m), 7.75(1H, d, J=7.5Hz), 8.2
2(1H, d, J=7.5Hz), 8.63(1H, tH-F S)

実施例1と同様にして下記化合物(実施例2~7)を得る。

実施例2.

8-(2-メチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ビリジン

融点 145~146°C

I R (Nujol c m⁻¹): 3380, 3220, 1675, 1550, 1525
N M R (C D C I, δ): 2.08(1H, t, J=3Hz),
2.41(3H, s), 2.53(3H, s), 3.78(

2H, d, J=3Hz), 6.85(1H, t, J=7.5Hz), 7.1
3~7.70(4H, m), 7.82(1H, d, J=7.5Hz), 8.33
(1H, d, J=7.5Hz), 8.87(1H, γ u-F S)

元素分析(%) C: 75.11, H: 5.65, N: 0として

計算値 C: 75.23, H: 5.65, N: 13.85

実測値 C: 75.15, H: 5.55, N: 13.82

実施例3.

8-(3,4-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ビリジン

融点 144~145°C

IR (Nujol c m⁻¹): 3400, 3200, 1675, 1550, 1525

NMR (CDCl₃, δ): 2.09(1H, t, J=3Hz),
2.35(6H, S), 2.45(3H, S), 3.78(
2H, d, J=3Hz), 6.86(1H, t, J=7.5Hz), 7.2
7(1H, d, J=7.5Hz), 7.68~8.90(3H, m), 8.33
(1H, d, J=7.5Hz), 9.23(3H, S)

元素分析(%) C: 75.69, H: 6.03, N: 13.24

計算値 C: 75.69, H: 6.03, N: 13.24

実測値 C: 75.32, H: 5.86, N: 12.90

融点 157~159°C

IR (Nujol c m⁻¹): 3390, 3225, 1680, 1550, 1525

NMR (CDCl₃, δ): 2.07(1H, t, J=3Hz),
2.33(3H, S), 2.40(3H, S), 2.46(3H, S),
3.75(2H, d, J=3Hz), 6.79(1H, t, J=7.5Hz),
7.08(2H, S), 7.30(1H, S), 7.75(1H, d,
J=7.5Hz), 8.21(1H, d, J=7.5Hz), 8.67(1H,
 γ u-F S)

実施例6.

8-(2,6-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ビリジン

融点 160~161°C

IR (Nujol c m⁻¹): 3280, 3210, 1665, 1540, 1520,
1280

NMR (CDCl₃, δ): 2.07(1H, t, J=3Hz),
2.37(9H, S), 3.75(2H, d, J=3Hz), 6.70~
7.25(4H, m), 7.75(1H, d, J=7.5Hz), 8.32(
1H, d, J=7.5Hz), 8.54(1H, γ u-F S)

実施例7.

実施例4.

8-(3,5-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ビリジン

融点 171~172°C

IR (Nujol c m⁻¹): 3405, 3180, 1685, 1605, 1550,
1520

NMR (CDCl₃, δ): 2.06(1H, t, J=3Hz),
2.39(6H, S), 2.44(3H, S), 3.75(
2H, d, J=3Hz), 6.80(1H, t, J=7.5Hz), 7.12
(1H, S), 7.52(2H, S), 7.75(1H, dd, J=1Hz
broad 7.5Hz), 8.22(1H, γ u-F d, J=7.5Hz),
9.07(1H, γ u-F S)

元素分析(%) C: 75.69, H: 6.03, N: 0として

計算値 C: 75.69, H: 6.03, N: 13.24

実測値 C: 76.00, H: 6.23, N: 13.42

実施例5.

8-(2,5-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ビリジン

8-(2,4-ジメチルベンズアミド)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ビリジン

融点 155~156°C

IR (Nujol c m⁻¹): 3380, 3215, 1670, 1545, 1520,

NMR (CDCl₃, δ): 2.07(1H, t, J=3Hz),
2.35(3H, S), 2.40(3H, S), 2.50(3H, S),
3.75(2H, d, J=3Hz), 6.80(1H, t, J=7.5Hz)
~8.90~7.10(2H, m), 7.43(1H, d, J=8Hz),
7.74(1H, d, J=7.5Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz),
8.72(1H, γ u-F S)

出版人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 吉川俊雄